

University of Groningen

## Over het kweken en differentieeren van tuberkelbacillen uit huidtuberculose

Folpmers, Jacobus Andreas

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1938

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Folpmers, J. A. (1938). *Over het kweken en differentieeren van tuberkelbacillen uit huidtuberculose*. De Waal.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## HOOFDSTUK IX.

### SAMENVATTING DER DOOR MIJ ONDERZOCHE GEVALLEN VAN HUIDTUBERCULOSE.

In totaal werden door mij 79 patiënten met tuberculeuse huid-aandoeningen bacteriologisch onderzocht.

Een dezer patiënten (No. 38) had naast lupus vulgaris tevens tuberculosis colliquativa. Dientengevolge werden dus 80 *tuberculeuse huidaandoeningen* bacteriologisch onderzocht en wel:

68 gevallen van lupus vulgaris,

8 gevallen van tuberculosis colliquativa,

4 gevallen van tuberculosis verrucosa.

Het bacteriologisch onderzoek gaf de volgende resultaten:

Aard der aandoening	Aantal	humaan	bovien	negatief
lupus vulgaris . . . .	68	41	19	8
tuberculosis colliquativa	8	5	2	1
tuberculosis verrucosa .	4	0	4	0
totaal . . . . .	80	46	25	9

Van de 68 onderzochte *lupusgevallen* werden 69 primaire cultures aangelegd (No. 17 werd wegens een tijdelijk gebrek aan voedingsbodems alleen op caviae geënt, terwijl in de gevallen 2 en 79 de eerste primaire bodementing negatief bleef, zoodat van deze gevallen nog een tweede keer primair op bodems werd geënt).

Van deze 69 primaire lupusculturen gaven 58 = 84 % positieve uitkomsten, wat in vergelijking met de door andere auteurs bereikte resultaten zeer gunstig genoemd mag worden.

Van deze 68 onderzochte lupusgevallen werden 63 primaire caviaëntingen verricht.

Van deze 63 primaire caviaëntingen gaven 32 = 50,8 % posi-

tieve resultaten. Uit mijn bacteriologische lupusonderzoekingen bleek dus, dat de cultuurmethode zeer veel gevoeliger voor het aantoonen der tuberkelbacillen was dan de caviaproef.

Om deze twee reagentia ten opzichte van hun gevoeligheid voor humane en bovine, uit lupus vulgaris afkomstige, tuberkelbacillen eenigszins te kunnen vergelijken, heb ik de gedifferentieerde 60 lupusgevallen met hun uitkomsten van cultuur- en caviaproef in tabel gebracht:

	Gevallen	Primaire cultures	positief	Cavia-entingen	positief
lupus humanus	41	42	40 = 95,24 %	38	23 = 60,52 %
lupus bovinus .	19	19	18 = 94,6 %	18	9 = 50 %
totaal . . . .	60	61	58 = 95 %	56	32 = 57,1 %

Uit deze voorafgaande tabel blijkt dus wederom, dat de cultuurmethode zoowel voor het aantoonen van humane als van bovine tuberkelbacillen, veel gevoeliger is dan de caviaproef.

Bij de beoordeeling dezer resultaten mag evenwel niet uit het oog verloren worden, dat al deze gevallen lupusgevallen betroffen, in welk weefsel men, zooals reeds meerdere auteurs opmerkten, zeer vaak met weinig virulente tuberkelbacillen heeft te maken.

Van de in totaal 68 bacteriologisch onderzochte gevallen van lupus vulgaris werden  $65 \times$  tegelijkertijd cultures aangelegd en caviae geënt (geval 2 werd op deze wijze  $2 \times$  onderzocht, terwijl in 4 lupusgevallen of alleen een cultuur of alleen caviae werden geënt).

De uitslagen van deze gelijktijdige cultuur- en caviaentingen geven naast elkaar in tabel gebracht 't volgende beeld:

	Aantal	humaan	bovien
cultuur +, cavia + . . .	32	24	8
cultuur +, cavia - . . .	24	15	9
cultuur -, cavia + . . .	1	0	1
cultuur -, cavia - . . .	8	—	—

Dus ook weer hieruit blijkt nogmaals duidelijk de grotere gevoeligheid der cultuurmethode, voor het aantoonen van tuberkelbacillen in lupusweefsel.

De uitslagen der verschillende cultuurbuizen, die primair met lupusmateriaal werden geënt, heb ik in de volgende tabel ondergebracht:

Bodems	Aantal cultuurbuizen	positief	hum.	bov.	neg.	verontreinigd
L.m.gl.	144	72 = 50 %	66	6	72	10
L.z.gl.	133	78 = 58,6 %	56	22	55	5
P.m.gl.	114	59 = 51,7 %	52	7	55	7
P.z.gl.	108	53 = 49 %	37	16	55	5

Een beter overzicht van de gevoeligheidsverschillen en dan ten opzichte van het humane en het bovine type geeft de onderstaande tabel, waarin alleen de, van de gedifferentieerde lupusgevallen afkomstige cultuurbuizen zijn ondergebracht:

	L.m.gl.	positief	L.z.gl.	positief
lupus hum.	84	66 = 78,6 %	76	56 = 73,7 %
lupus bov.	42	6 = 14,3 %	38	22 = 58 %
	P.m.gl.	positief	P.z.gl.	positief
lupus hum.	73	52 = 70,9 %	63	37 = 58,7 %
lupus bov.	28	7 = 25 %	31	16 = 51,6 %

Uit deze laatste tabel blijkt dus, dat voor den humanen tuberkelbacil de „Löwenstein” met glycerine het gevoeligste milieu vormt.

Voor den bovinen bacil is dit de „Löwenstein” zonder glycerine.

Bij de, het eerst positief zijnde voedingsbodems van 40 primaire positieve humane lupuscultures waren:

35 maal de „Löwenstein” met glycerine,

21 „ de „Löwenstein” zonder glycerine,

24 „ de „Petragnani” met glycerine,

15 „ de „Petragnani” zonder glycerine

(in 1 geval was geen Petragnani geënt).

Hier is bedoeld het aantal voedingsbodems, dat bij deze positieve cultures 't eerst positief was. Vaak waren verschillende bodems tegelijkertijd positief.

Bij de, het eerst positieve voedingsbodems van 18 primaire positieve bovine lupuscultures waren:

- 4 maal de „Löwenstein” met glycerine,
  - 16 „ de „Löwenstein” zonder glycerine,
  - 4 „ de „Petragrani” met glycerine,
  - 12 „ de „Petragrani” zonder glycerine
- (in 2 gevallen was geen Petragrani geënt).

De gemiddelde tijdsduur tot het positief worden der cultures uit lupusweefsel bedroeg voor de humane lupusgevallen 32,5 dagen, terwijl hier de langste tijd 60 dagen en de kortste tijd tot het positief worden 17 dagen bedroeg.

Voor de bovine, uit lupus vulgaris stammende, tuberkelbacillen bedroegen deze tijden respectievelijk 59 dagen, 99 dagen en 30 dagen.

Indeeling der gedifferentieerde lupusgevallen volgens den leeftijd, waarop de aandoening begon:

Ziektebegin	Aantal	humaan	bovien
0— 5 jaar . . . . .	14	9	5 = 35,7 %
5—10 „ . . . . .	14	11	3 = 21,5 %
10—20 „ . . . . .	15	10	5 = 33,3 %
20 jaar en ouder . . . .	17	11	6 = 35,3 %
totaal . . . . .	60	41	19 = 31,7 %

Uit deze tabel is dus minder duidelijk de voorkeur van den bovinen bacil voor den leeftijd van 0—5 jaar af te lezen, dan dit het geval is in de tabel van Griffith (zie Hoofdstuk V).

Het totaal percentage bovine lupusgevallen bedraagt hier 31.7 % bij een totaal van 60 bacteriologisch gedifferentieerde lupusgevallen. Indien men den moeilijker groei van den bovinen bacil in aanmerking neemt, mag verondersteld worden, dat in het meerendeel der niet gedifferentieerde lupusgevallen (8) de bovine bacil aanwezig was, zoodat waarschijnlijk het juiste

bovine percentage iets hooger ligt. Deze veronderstelling komt overeen met het hooge percentage (75 %) der niet gedifferentieerde gevallen, waarin regelmatig contact met vee plaats vond (zie onder).

Verder heb ik steeds getracht eenig verband tusschen het gevonden tuberkelbacillotype en een eventueel aanwezig geweest zijnde besmettingsbron te zoeken. Hierbij was ik bijna uitsluitend aangewezen op, door den patiënt verstrekte, anamnestiche gegevens.

Steeds werd nauwkeurig geïnformeerd naar tuberculeuse aandoeningen in de familie.

Daar infecties met bovine tuberkelbacillen echter grootendeels door middel van hiermede besmette melk worden teweeg gebracht, vroeg ik verder steeds naar het drinken van ongekookte melk. Deze laatste vraag gaf echter niet het minste houvast, daar nagenoeg iedere, door mij onderzochte patiënt, dit min of meer regelmatig deed.

Daar een veelvuldig plaats hebbende omgang met vee de mogelijkheid tot infectie met bovine tuberkelbacillen vanzelfsprekend verhoogt, heb ik dan ook gemeend bij dit onderzoek alleen hieraan eenige waarde te kunnen toekennen.

Deze anamnestiche gegevens heb ik in de volgende tabel ondergebracht.

Onderzochte lupusgevallen	Aantal	Tuberculose in de familie	Regelmatig contact met vee
humaan . . .	41	$15 \times = 36,5 \%$	$14 \times = 34,2 \%$
bovien . . .	19	$3 \times = 16 \%$	$8 \times = 42 \%$
negatief . . .	8	0	$6 \times = 75 \%$
totaal . . . .	68	$18 \times = 26,5 \%$	$28 \times = 41 \%$

In deze tabel valt allereerst het relatief hooge aantal positieve familieanamneses bij de, door den humanen tuberkelbacil veroorzaakte lupusgevallen op.

Het percentage lupuspatiënten, dat geregeld met vee in aanraking kwam, vertoont daarentegen minder groote verschillen.

Hierbij mag echter niet vergeten worden, dat het optreden van infecties met den bovinen tuberkelbacil voornamelijk aan het drinken van ongekookte melk wordt toegeschreven.

Dit laatste zal natuurlijk door een geregelden omgang met vee in de hand worden gewerkt, maar, en dit geldt dan natuurlijk vooral voor de plattelandsbevolking, ook mijn patiënten, die niet met vee in aanraking kwamen, gaven toch een meer of minder veelvuldig gebruik van ongekookte melk toe.

Hieraan meen ik dan ook hoofdzakelijk mijn hoog aantal bovine gevallen te moeten toeschrijven.

Zooals alreeds opgemerkt werden 8 gevallen van *tuberculosis colliquativa* bacteriologisch onderzocht.

In 7 gevallen hiervan kon het tuberkelbacillentype bepaald worden.

In 6 gevallen werd tegelijkertijd primair op caviae en op voedingsbodems geënt.

In 3 gevallen hiervan verliep zoowel de cavia- als de cultuurproef met positief resultaat. In deze 3 gevallen werd steeds de humane tuberkelbacil aangetroffen.

In 2 gevallen verliep de caviaenting negatief, terwijl de cultuur wel positieve uitkomsten gaf. In deze 2 gevallen was 1  $\times$  het humane en 1  $\times$  het bovine type aanwezig.

In slechts 1 geval, hetwelk een infectie met bovine tuberkelbacillen bleek te zijn, bleef de cultuur negatief, terwijl de caviaenting positief verliep.

Tenslotte werd van 2 gevallen van *tuberculosis colliquativa* alleen een cultuur aangelegd.

In 1 geval hiervan werd het humane type aangetroffen, terwijl 1  $\times$  de cultuur negatief bleef.

Verder werden in totaal 4 gevallen van *tuberculosis verrucosa* onderzocht en gedifferentieerd.

Steeds werd bij deze aandoening de bovine tuberkelbacil aangetroffen. In 3 gevallen van *tuberculosis verrucosa* verliepen zoowel caviaenting als cultuurproef met positief resultaat.

In 1 geval werd primair niet op bodems geënt en kon dus alleen de caviaproef positief zijn.

Indien ik al mijn, door middel van caviaenting en cultuurproef verkregen, resultaten samenvat, kunnen deze op de volgende wijze in tabel worden gebracht:



Onderzochte gevallen van huidtuberculose	Aantal	Prim. cultures	positief	Cavia- entingen	positief
humaan . . .	46	47	45 = 95,74 %	45	28 = 62,2 %
bovien . . .	25	24	22 = 91,7 %	24	14 = 58,3 %
negatief . . .	9	9	—	7	—
totaal . . .	80	80	67 = 83,75 %	76	42 = 55,3 %

Gezien deze resultaten moet dan ook mijns inziens, althans op het gebied der huidtuberculose (waar men veelvuldig met verzwakt virulente tuberkelbacillen te maken heeft), aan de cultuurmethode de voorkeur gegeven worden boven de caviaproef.

En dit geldt, zooals reeds in hoofdstuk II werd uiteengezet, in versterkte mate voor klinieken, waar weinig stalruimte voor caviae beschikbaar is.

Indien deze proefdieren, die zeer veel zorg eischen, niet onder zoo gunstig mogelijke omstandigheden kunnen worden gehuisvest, moet met een hoog percentage sterfgevallen, tengevolge van intercurrente ziekten, rekening worden gehouden.

Van mijn 133 met tuberculeus materiaal geïnoculeerde caviae succombeerden er 46 = 34,6 % aan niet tuberculeuse aandoeningen.

Bovendien is de cultuur minder kostbaar, wat eveneens van groot belang is.

Verder biedt de cultuur het niet te onderschatten voordeel, dat in de overgrootte meerderheid der gevallen alleen al door het uiterlijk der tuberkelbacillenkolonies het bacillentype kan worden vastgesteld.

In geen enkel geval gaf mijn verder differentiatieonderzoek door middel van de konijnenproef een met het cultuuraspect in tegenspraak zijnde uitslag.

Wel bleek uit mijn bevindingen, dat voor de cultuurmorphologische differentiatie alleen het cultuuraspect op de glycerinebevattende bodems van groote waarde is.

Op de glycerinevrije bodems werd door mij herhaaldelijk een slijmerige groei der humane cultures opgemerkt. Vooral de jonge, pas opkomende humane cultures vertoonden dit verschijnsel.

Mijn bevindingen, wat dit betreft, zijn dus volkomen gelijk-



luidend met die van Jensen, Hohn en anderen (zie hoofdstuk II).

Volgens deze auteurs mag dan ook voor cultuurmorphologische differentiatie alleen maar naar het kolonieaspect op de glycerinebevattende bodems worden geoordeeld.

Op grond van mijn waarnemingen kom ik dus eveneens tot deze conclusie. Nooit vertoonden mijn primaire humane en

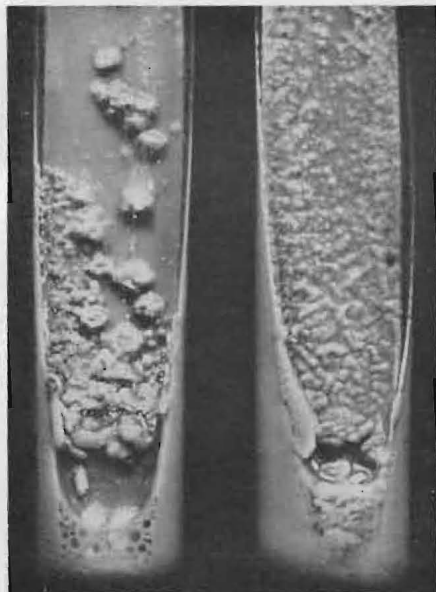


Fig. 2.

L: humane cultuur op LÖWENSTEIN met glycerine afkomstig van geval 41, geënt op 21-IX-1936; 3 maanden oude cultuur.

R: bovine cultuur op LÖWENSTEIN met glycerine afkomstig van geval 40; als subcultuur geënt op 11-XI-36; 1½ maand oude cultuur met neiging tot eugonischen groei.

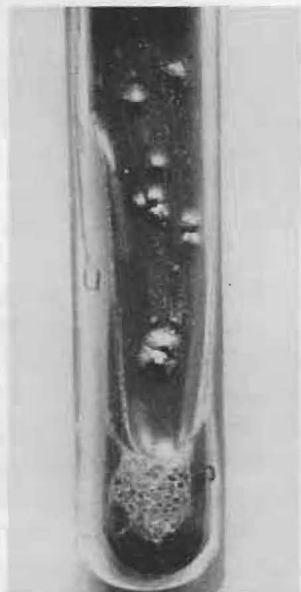


Fig. 3. Bovine cultuur afkomstig van geval 65, 9 maanden na de primaire enting en 6 maanden na het positief worden van de cultuur (secundaire kolonievorming).

bovine tuberkelbacillencultures een afwijking van het in hoofdstuk III beschreven „typische” uiterlijk (zie afbeelding 2). Wel ging tenslotte bij de bovine stammen het dysgonische karakter min of meer verloren. Een enkele keer werd zelfs bij een 6 maanden oude bovine cultuur secundaire kolonievorming opgemerkt (zie afbeelding 3). Nooit vertoonden mijn oude bovine cultures echter het ruwe, droge uiterlijk der humane stammen.

Zooals alreeds door mij in hoofdstuk V werd opgemerkt, werd alleen een konijnenproef verricht in die gevallen, waar het cultuuruiterlijk niet „typisch” humaan was.

Hieraan moet ik echter volledigheidshalve toevoegen, dat al mijn niet „typisch” humane cultures een „typisch” bovien uiterlijk hadden.

Steeds werd in deze gevallen 0,1 mgr. cultuurmateriaal intraveneus bij een konijn ingespoten. Alle op deze wijze geïnoculeerde konijnen (25) vertoonden spoedig een snel dalende gewichtscurve en succombeerden binnen den tijd van 2 maanden. De gemiddelde tijdsduur tusschen infectie en exitus letalis bedroeg 29.4 dagen. De langste en kortste tijdsduur hiertusschen bedroeg respectievelijk 58 en 14 dagen.

Steeds vond ik bij de sectie de longen vergroot, oedemateus en doorzaaid met ontelbare kaashaardjes. Veelvuldig waren eveneens de nieren aangetast.

In al deze gevallen gaf de konijnenproef dus volkomen met het cultuuruiterlijk in overeenstemming zijnde uitkomsten.

Daar het meerendeel der door mij gedifferentieerde gevallen van huidtuberculose polyclinisch werd behandeld, moest meestal het tuberculineonderzoek achterwege blijven.

Alleen bij de in de kliniek opgenomen patiënten werd de reactie volgens von Pirquet verricht.

Bij de, door den humanen tuberkelbacil veroorzaakte gevallen werd  $26 \times$  de reactie volgens von Pirquet verricht.

Al deze patiënten reageerden positief op humaan tuberculine; op bovien tuberculine werd slechts  $15 \times$  (57.7 %) positief gereageerd.

Bij de, door den bovinen tuberkelbacil veroorzaakte gevallen werd dit tuberculineonderzoek  $8 \times$  gedaan, waarbij de reactie op humaan tuberculine  $7 \times$  positief (87.5 %) en de reactie op bovien tuberculine  $4 \times$  (50 %) positief was.

Uit deze gegevens blijkt dus, dat aan het tuberculineonderzoek als middel ter differentiatie geen waarde mag worden toegekend.

Ook hier zijn dus mijn bevindingen volkomen in overeenstemming met die der in hoofdstuk IV naar aanleiding hiervan genoemde auteurs, die als hun meening uitspraken, dat aan het tuberculineonderzoek als middel ter differentiatie geenerlei waarde mag worden toegekend.

Het tuberculineonderzoek der geïnoculeerde caviae, die geen klinische verschijnselen van tuberculose vertoonden, leverde ook zeer onbetrouwbare uitkomsten op.

Evenals door de meeste andere auteurs werd ook door mij geen verschillend verloop der door den humanen of door den bovinen bacil veroorzaakte lupusgevallen opgemerkt. Het meer of minder snel positief worden der cultures was op geenerlei wijze in overeenstemming met den ernst van het proces. Ook het aantal kolonies stond hiermede in geen enkel verband.

Tenslotte werd nog een vergelijkend bodemonderzoek gedaan, waarbij de verschillende gevoeligheid der bodems van Löwenstein, Petraghani, Petraghani-Saenz en Laporte met elkaar werd vergeleken.

Zoowel voor den humanen als den bovinen tuberkelbacil bleek de bodem van Laporte het minst gevoelig.

De door Saenz gemodificeerde bodem van Petraghani gaf hier geen betere resultaten dan den origineelen bodem van Petraghani.

De, op grond van mijn cultuurproeven, duidelijk gebleken superioriteit van den „Löwenstein” trad bij dit vergelijkend bodemonderzoek niet duidelijk aan het licht.

*Eindconclusie:* Al mijn bevindingen samenvattend wil ik dan ook tenslotte als mijn meening uitspreken, dat de cultuurmethode volgens Löwenstein, welke mij iets betere resultaten gaf dan die volgens Petraghani, als een zeer waardevol hulpmiddel voor de tuberculosediagnostiek dient te worden beschouwd.

De door mij hiermee verkregen resultaten doen mij zelfs deze methode boven de caviaproef prefereeren, althans voor zoover dit het gebied der huidtuberculose betreft, in welk gebied zoo veelvuldig verzwakt virulente tuberkelbacillen worden aangetroffen. Wel acht ik het noodzakelijk, dat in ieder te onderzoeken geval meerdere cultuurbuizen, ten deele met en ten deele zonder glycerine, met het voorbehandelde materiaal worden geënt.

---